Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

# Zur experimentellen Prüfung gelöster Steroide auf der Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MANFRED BOES
aus Mainz

1969

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -

# Zur experimentellen Prüfung gelöster Steroide auf der Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Manfred Boes
aus Mainz
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. med. J. Hirschmann |
| 1. Berichterstatter: | Professor Dr. med. H. Tronnier |
| 2. Berichterstatter: | Professor Dr. med. W. Schneider |

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis
==========


I. Einleitung und Problemstellung ..... 1

II. Eigene Untersuchungen ..... 4

a) Entzündungsmodell ..... 4

b) Trennung von Vasokonstriktion und Entzündungshemmung ..... 5

III. Methodik ..... 7

a) Temperaturmessung ..... 7

b) Messung der Wärmeleitfähigkeit ..... 7

c) Versuchsablauf ..... 7

d) Auswertung ..... 10

e) Präparate ..... 12

IV. Ergebnisse ..... 14

a) Bestimmung der Vasokonstriktion ..... 14

b) Bestimmung des entzündungshemmenden Effektes ..... 17

V. Diskussion ..... 23

VI. Zusammenfassung ..... 26

VII. Literaturverzeichnis ..... 27

## I. Einleitung und Problemstellung

Daß Verfahren zur quantitativ-vergleichenden Prüfung der Wirksamkeit lokal auf die Haut aufgetragener Corticosteroide angesichts des zunehmenden Angebotes von für die topische Anwendung geeigneter Steroide von großer praktischer Bedeutung sind, bedarf keiner näheren Begründung. Von der Problematik dieser Untersuchungen zeugt die große Zahl der in der Literatur angegebenen Verfahren. Immer wieder wird versucht, den klinischen Rechts-Links-Vergleich, der jedoch keine objektiven und quantitativ meßbaren Ergebnisse liefert, durch eine Methode zu ersetzen, mit der auch eine größere Zahl lokal anwendbarer Corticosteroide metrisch vergleichend geprüft werden kann.

Eine Aussage über den Grad der Wirksamkeit an Hand der resorbierten Menge eines Steroids (durch Nachweis der Radioaktivität im Urin nach Behandlung mit radioaktiv markiertem Cortison-4-$C^{14}$ (18)), oder durch Messung der Konzentration am Ort (mit Hilfe papierchromatischer Trennung der Corticosteroide aus bioptisch gewonnenen Hautstückchen (7)) ist nicht beweisend, weil Resorption und Konzentration am Ort noch nicht der Wirkung gleichgesetzt werden kann.

Einige Autoren versuchten, histologisch die antiinflammatorische Wirkung der Corticosteroide zu erkennen und zu messen. Szekeres (26) beurteilte diese Wirkung nach der Hemmung der Tätigkeit der mononucleären Makrophagen im entzündlichen Exsudat. Dieser Effekt zeigt sich in der verringerten Zahl der Makrophagenzellen, in dem selteneren Vorkommen der amöboiden Migrationsformen und im Rückgang der Aktivität derselben. Der Verfasser erklärt diese Hemmwirkung durch einen membranstabilisierenden Effekt der Präparate. Ruhmann und Berliner (22) testeten die hemmende Wirkung von Steroiden auf Fibroblasten in einem Gewebekultursystem und fanden im Grad dieser Hemmung ein Maß für die antiinflammatorische Stärke. Stüttgen, Mierbach und Rausche (25) bestimmten die Eosinophilendepression nach Einreiben mit Corticoidpräparaten.

Andere Autoren versuchten, die Wirkung lokal aufgebrachter Corticosteroide an der Abschwächung experimenteller Entzündungen abzulesen. Als Entzündungsmodelle dienten dabei die Histaminquaddel (Tronnier (27), Haensch (9)), das UV-Erythem (Tronnier (27), Fiegel (5), Haensch (9)), Säuren- und Laugenverätzungen (Tronnier (27), Fiegel (5)), Cantharidenpflaster (Blandin (1), Fiegel (5), Haensch (9)), Pyrexaltest (Göbel und v.Gierke (6), Heite et al. (13)) und die durch das Cellophanklebestreifenverfahren (stripping)

hervorgerufene entzündliche Reaktion auf der Haut (Goldmann und Cohen (8)).

Bei diesen Testen wird vorwiegend nur die Gefäßreaktion, nämlich die bekannte vasokonstriktorische Wirkung der Corticosteroide zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen. Dies wäre richtig, wenn, wie McKenzie (21) fand, die vasokonstriktorische Wirkung als Maß für die Entzündungshemmung gesehen werden kann. Von G.Schieferstein (24) und F.Heinecke (11) konnte dies jedoch nicht bestätigt werden.

Heinecke (11) prüfte die Wirksamkeit der Corticosteroide aus der Sicht des Klinikers, indem er handelsübliche Präparate, die unterschiedliche Corticoide und Grundlagen enthielten, testete. Da die Grundlage nicht ohne Bedeutung für die Wirkung eines Corticosteroids ist (14, 23, 4), seien nachfolgend Untersuchungen mit Steroiden dargestellt, gelöst in demselben Lösungsmittel, um dadurch bessere Vergleichsmöglichkeiten zu bekommen. Dazu wurden in die Versuchsreihe noch zwei bekannte Steroidsalben unterschiedlicher Konzentration einbezogen.

## II. Eigene Untersuchungen

### a) Entzündungsmodell

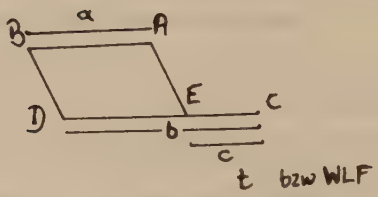
Unser Entzündungsmodell ist der positive Epicutantest, dessen Abschwächung bestimmt wird, wie es auch von Haxthausen (10) empfohlen wurde. Bei diesem Modell kann auch die antiallergische und nicht nur die reine antiinflammatorische Wirkung der Corticosteroide zum Tragen kommen. Zudem ist die Kontaktdermatitis ein wichtiges Indikationsgebiet für die lokale Steroidtherapie. Zur Auswertung wurden die bereits von Celsus herausgestellten Symptome benutzt: Rubor, Dolor, Calor, Tumor, wobei der Schmerz oder sein Äquivalent der Juckreiz am wenigsten zu objektivieren ist. Rubor ist eine Folge der Hyperämie, Dolor erklärt sich durch Druck des Exsudates auf Nerven, Calor ist auch eine Folge der aktiven Hyperämie, Tumor ist bedingt durch die Hyperämie und die Anhäufung von Zellen und Flüssigkeit im Gewebe. Ein wichtiger Gesichtspunkt für die Beurteilung der Entzündung ergibt sich demnach aus dem Geschehen an den Gefäßen, besonders aus der Vasodilatation. Es liegt daher nahe, den antiinflammatorischen Effekt der Corticosteroide mit Hilfe der meßbaren vasokonstriktorischen Wirkung dieser Präparate darzustellen.

Um die Vasokonstriktion metrisch zu erfassen, wurde die Änderung der Hauttemperatur und die der Wärmeleitfähigkeit nach Behandlung mit Corticosteroiden bestimmt. Heinecke, (11) bestimmte dazu noch den Grad der Rötung durch Messung der Reflexion der Haut mit dem Multiflex Galvanometer. Da es sich zeigte, daß sich zwischen der Temperaturmessung und der modifizierten Wärmeleitfähigkeit eine bessere Parallelität findet als zwischen diesen beiden Methoden und der Erythembestimmung, haben wir von der letzten Messung abgesehen.

b) Trennung von Vasokonstriktion und Entzündungshemmung

Hierbei knüpfen wir an die Überlegungen von Tronnier (28) an. Bestimmt man bei einem sensibilisierten Patienten die Vasokonstriktion, die durch ein Präparat an der normalen Haut hervorgerufen wird und macht später die gleiche Messung nach zusätzlichem Anlegen eines Epikutantestes, für den man die Werte ohne zusaätzliche Corticosteroidanwendung kennt, so kann man die Abnahme dieser Werte zum Teil auf die Vasokonstriktion, und zum Teil auf eine zusätzliche Entzündungshemmung zurückführen, sofern die Vasokonstriktion bei dem experimentellen Ekzemmodell gleich groß wie in dem ersten Versuch ist.

Dies sei in der Abbildung 1 nochmals graphisch näher erläutert.




Der Wert bei Punkt A entspreche der Temperatur oder Wärmeleitfähigkeit der normalen Haut. Nach Auftragen und 24-stündigem Einwirken des Corticosteroids unter Okklusivverband geht dieser Ausgangswert auf den Wert B zurück. Die Strecke AB (=a) entspricht demnach der Vasokonstriktion. Mißt man einen normalen positiven Epicutantest bei dem Patienten, so würde man den Punkt C erreichen. An einer mit einem Corticosteroid vorbehandelten Hautstelle erhält man durch den Epicutantest den Wert D. Die Strecke DE wäre wieder ein Maß für die Vasokonstriktion, die Strecke EC (=c) für die zusätzliche Entzündungshemmung.

## III. Methodik

### a) Temperaturmessung

Die Hauttemperatur wurde mit einem normalen thermoelektrischen Fühler mit angeschlossenem Galvanometer in Grad Celsius gemessen.

### b) Messung der Wärmeleitfähigkeit

Die Wärmeleitfähigkeit wurde mit dem Kombinationsmeßgerät der Firma Femia bestimmt (29). Dabei wurde die Zeit (Sekunden) gemessen, die notwendig ist, um eine Metallplatte, die zwischen Haut und Thermoelement eingeschaltet ist, nach vorheriger Abkühlung unter 24° C, von 25° C auf 29° C zu erwärmen.

### c) Versuchsablauf

Zunächst wurde der rein vasokonstriktorische Effekt aller Präparate an 24 hautsensibilisierten Patienten gemessen. Nach einhalbstündiger Anpassung an die Bedingungen im Untersuchungsraum (28° C, 50% Luftfeuchtigkeit) wurden auf dem Rücken des Patienten 16 runde, im Durchmesser 2,5 cm große Felder gestempelt, deren feste Anordnung bei allen Versuchsreihen soweit wie

möglich gleich blieb. Von jedem dieser unbehandelten Felder wurde die Temperatur T und die Wärmeleitzahl WZ gemessen. Bei der Temperatur nahmen wir 5 Werte ab, aus denen der Mittelwert gebildet wurde. Auf 15 Hautfelder wurde dann je 0,05 $cm^3$ eines der 15 zu untersuchenden Präparate aufgetragen, gleichmäßig verteilt und mit einem Okklusivverband für 24 Stunden großflächig abgedeckt, um ein optimales Eindringen zu erreichen (2, 19, 3).

Um in den Ergebnissen den Einfluß von Faktoren wie Stress-Situation, Änderung der Stoffwechsellage auszuschalten, gab es bei jeder Versuchsperson ein Kontrollfeld, welches zwar nicht behandelt, aber auch mit Okklusivverband abgedeckt wurde. Nach 24 Stunden wurde unter gleichen Bedingungen an allen Feldern Temperatur T und Wärmeleitzahl WZ gemessen. Zeigte sich am Kontrollfeld eine Änderung der Werte gegenüber der ersten Messung, so war die Vasokonstriktion bzw. Dilatation auf den 15 anderen Feldern nicht nur auf die Wirkung des Corticosteroides, sondern auch auf die oben erwähnten Einflüsse zurückzuführen, und somit mußten die Meßergebnisse korrigiert werden.

Ein Beispiel möge dies zeigen:

| | | behandeltes Feld | |
|---|---|---|---|
| | | gemess.Wert | errechn.Wert |
| WZ bei 1.Mess. 32,5<br>WZ bei 2.Mess. 32,0 | -0,5 sec. | 30 sec. | 30,5 sec. |
| T bei 1.Mess. 34,6°C<br>T bei 2.Mess. 34,8°C | +0,2°C | 34,7°C | 34,5°C |

Wegen der unterschiedlichen Innervation und Blutversorgung der einzelnen Rückenpartien waren bei demselben Präparat unterschiedliche Meßwerte, abhängig vom Ort der Applikation des Steroides, zu erwarten (11, 12). Bertil Magnussen und Kjell Hersle (17) zeigten, daß die durch den Epikutantest hervorgerufenen Hauterscheinungen in ihrer Reaktionsstärke auf dem oberen Rückenteil fast doppelt so groß als am unteren Rückenteil sind. Wir berücksichtigten diese Tatsache ähnlich wie Heinecke, (11) und Kohler (15), indem wir die Steroide so anbrachten, daß bei 16 Patienten jedes Präparat und das Kontrollfeld auf jedem der 16 Rückenfelder einmal zu liegen kam. Bei 8 weiteren Patienten wurde bei diesem Wechsel immer ein weiteres Feld übersprungen.

Um die Entzündungshemmung zu erfassen, gingen wir ähnlich vor. Bei denselben 24 Patienten wurde auf 17 Feldern Temperatur und Wärmeleitzahl gemessen. Auf 15 Fel-

der brachten wir die Corticosteroide wie in der 1.Serie. Das für den Patienten spezifische Allergen wurde 2 Stunden danach mit Porotestpflaster aufgeklebt. Bei dieser Serie hatten wir 2 Kontrollfelder. Auf dem ersten (Kontrollfeld O) wurde nichts aufgetragen, auf dem zweiten (Kontrollfeld Allergen) wurde nur das Allergen, also ohne Vorbehandlung durch Corticosteroid aufgeklebt. Dadurch provozierten wir auf dem "Kontrollfeld Allergen" das Kontaktekzem in seiner vollen Ausprägung. Das erste Kontrollfeld brauchten wir wieder, um unerwünschte Einflüsse auszuschalten, mit Hilfe des zweiten Kontrollfeldes wurde die abschwächende Wirkung der Steroide auf den 15 behandelten Feldern gegenüber dem reinen Kontaktekzem errechnet und zwar durch einfache Subtraktion der Strecke AB von der Strecke CD (siehe Abbildung 1).

Bei der zweiten Serie wurden mit Rücksicht auf den Patienten die Steroide während der 2 Stunden bis zum Aufkleben des Allergens nicht mit Okklusivverband abgedeckt.

d) Auswertung

Zur Erfassung der Vasokonstriktion bedienten wir uns, wie schon oben gesagt, zweier Messungen, der Temperatur T und der Wärmeleitfähigkeit WLF. Um ein genaues Bild von der Wirkung der Präparate zu bekommen, müssen

diese Werte für jedes Präparat zusammengefaßt werden. Da diese Daten verschiedenen Maßsystemen angehören, können sie nicht einfach addiert, sondern müssen in ein Punktsystem umgerechnet werden (11).

Dabei gingen wir wie folgt vor. Dem Steroid mit der besten Wirkung wird die Punktzahl 100, dem mit der schlechtesten 0 Punkte gegeben. Den dazwischen liegenden Präparaten wurde entsprechend ihrer Wirksamkeit mit Hilfe eines einfachen Dreisatzes ein Punktwert zwischen 0 und 100 Punkten zugeordnet. Dazu benutzten wir folgende Gleichung:

$$\frac{100}{D} = \frac{x}{N} \qquad \text{Daraus folgt:} \qquad x = \frac{N \text{ mal } 100}{D}$$

Dabei bezeichnet x für jedes Präparat den zu errechnenden Punktwert, N die Differenz zu dem wirkungsschwächsten Steroid, D die Differenz zwischen dem wirksamsten und dem schlechtesten Steroid. Die so aus den Werten für Temperatur und Wärmeleitfähigkeit errechneten Punktwerte x können für dasselbe Präparat addiert werden.

e) Präparate

Untersucht wurden:

1. 12 Corticosteroide, gelöst in demselben Lösungsmittel
2. Das Lösungsmittel aus 1
3. Eine handelsübliche Steroidsalbe in 2 verschiedenen Konzentrationen

Nachstehend nun die Präparate mit der Numerierung, die in den folgenden Tabellen verwendet wurde.

| Präparat | | wirksame Substanz |
|---|---|---|
| 1 | D 0,05% | Dexamethason |
| 2 | F 0,025% | Fluocinolon |
| 3 | 38 673 0,025% | |
| 4 | 41 518 0,025% | |
| 5 | Lösungsmittel | |
| 6 | 41 516 0,025% | |
| 7 | 38 625 0,025% | |
| 8 | A30 541 0,1% | |
| 9 | A41 302 0,05% | |
| 10 | A41 303 0,05% | |
| 11 | A41 304 0,05% | |
| 12 | T 0,05% | Triamcinolon |
| 13 | H 1,0% | Hydrocortison |
| I | Jellin-Creme 0,025% | Fluocinolon-Acetonid |
| II | Jellin-Creme 0,2% | Fluocinolon-Acetonid |

Die wirksame Substanz der Präparate 3,4,6,7,8,9,10,11 besteht aus neu entwickelten Derivaten von 1,2,12,13, deren Strukturformel aus patentrechtlichen Gründen noch

nicht genannt werden kann. Für den Verlauf der Arbeit ist dies ohne Bedeutung, da uns weniger die unterschiedliche Wirkung, als die Methode zur Beurteilung der Präparate interessiert.

## IV. Ergebnisse

### a) Bestimmung der Vasokonstriktion

Dafür ergaben sich folgende Tabellen:

Tabelle 2 zeigt die Temperaturerniedrigung bei der Bestimmung des rein vasokonstriktorischen Effektes.

Tabelle 2: Werte a für die Temperatur

| Präparat | -T(°C) | N | Punktwert x |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,48 | 0,34 | 94 |
| 2 | 0,45 | 0,31 | 86 |
| 3 | 0,36 | 0,22 | 61 |
| 4 | 0,33 | 0,19 | 53 |
| 5 | 0,28 | 0,14 | 39 |
| 6 | 0,32 | 0,18 | 50 |
| 7 | 0,50 | 0,36 | 100 |
| 8 | 0,25 | 0,11 | 31 |
| 9 | 0,18 | 0,04 | 11 |
| 10 | 0,35 | 0,21 | 58 |
| 11 | 0,26 | 0,12 | 33 |
| 12 | 0,14 | 0,0 | 0 |
| 13 | 0,35 | 0,21 | 58 |
| I | 0,42 | 0,28 | 78 |
| II | 0,37 | 0,23 | 64 |

-T (°C) gibt die durchschnittliche Temperaturabnahme bei 24 Personen an.

Tabelle 3 zeigt die Verringerung der Wärmeleitfähigkeit bei der Bestimmung der Vasokonstriktion.

Tabelle 3: Werte a für die Wärmeleitfähigkeit

| Präparat | +WLF (sec.) | N | Punktwert x |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,48 | 1,48 | 43 |
| 2 | 2,96 | 2,96 | 87 |
| 3 | 3,38 | 3,38 | 99 |
| 4 | 1,35 | 1,35 | 39 |
| 5 | 0,50 | 0,50 | 15 |
| 6 | 1,31 | 1,31 | 38 |
| 7 | 0,77 | 0,77 | 23 |
| 8 | 2,77 | 2,77 | 81 |
| 9 | 0,00 | 0,00 | 0 |
| 10 | 1,23 | 1,23 | 36 |
| 11 | 1,96 | 1,96 | 57 |
| 12 | 1,88 | 1,88 | 55 |
| 13 | 2,04 | 2,04 | 59 |
| I | 3,42 | 3,42 | 100 |
| II | 1,23 | 1,23 | 36 |

+ WLF (sec.) gibt die durchschnittliche Abnahme der Wärmeleitfähigkeit bei 24 Personen an. Da die Wärmeleitfähigkeit abnimmt, vergrößert sich die Zeit, die gebraucht wird, um den Meßfühler von 25°C auf 29°C zu erwärmen und die Werte werden deshalb größer.

Faßt man Tabelle 2 und Tabelle 3 durch Addition der Punktwerte zusammen, so kommt man zu Tabelle 4.

Tabelle 4: Zusammenfassung von Tabelle 2 und Tabelle 3

| Präparat | xT | xWLF | xT + WLF | R |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 94 | 43 | 137 | 4 |
| 2 | 86 | 87 | 173 | 2 |
| 3 | 61 | 99 | 160 | 3 |
| 4 | 53 | 39 | 92 | 10 |
| 5 | 39 | 15 | 54 | 14 |
| 6 | 50 | 38 | 88 | 12 |
| 7 | 100 | 23 | 123 | 5 |
| 8 | 31 | 81 | 112 | 7 |
| 9 | 11 | 0 | 11 | 15 |
| 10 | 58 | 36 | 94 | 9 |
| 11 | 33 | 57 | 90 | 11 |
| 12 | 0 | 55 | 55 | 13 |
| 13 | 58 | 59 | 117 | 6 |
| I | 78 | 100 | 178 | 1 |
| II | 64 | 36 | 100 | 8 |

| | |
|---|---|
| xT | Punktwert für die Temperaturerniedrigung |
| xWLF | Punktwert für die Abnahme der Wärmeleitfähigkeit |
| xT + xWLF | Summe aus beiden Punktwerten |
| R | Platzziffer für die Reihenfolge der Wirksamkeit |

Die stärkste vasokonstringierende Wirkung besitzt demnach Präparat I und Präparat 2, während Präparat 9 und Präparat 5 am geringsten wirksam sind.

b) Bestimmung des entzündungshemmenden Effektes

Zur Bestimmung der Entzündungshemmung müssen zunächst die Werte b (siehe Abbildung 1) für jedes Präparat gemessen werden. Diese Werte geben an, wie stark ein positiver Epicutantest durch Vorbehandlung mit einem Corticosteroid abgeschwächt wird. Dadurch kommt man zu folgenden Tabellen. Tabelle 5 zeigt die Werte b, die sich durch die Temperaturmessung ergaben.

Tabelle 5: Werte b für die Temperatur

| Präparat | -T(°C) | N | Punktwert |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,79 | 0,29 | 96 |
| 2 | 0,69 | 0,19 | 63 |
| 3 | 0,67 | 0,17 | 57 |
| 4 | 0,65 | 0,15 | 50 |
| 5 | 0,64 | 0,14 | 47 |
| 6 | 0,80 | 0,30 | 100 |
| 7 | 0,58 | 0,08 | 27 |
| 8 | 0,53 | 0,03 | 10 |
| 9 | 0,50 | 0,00 | 0 |
| 10 | 0,67 | 0,17 | 57 |
| 11 | 0,72 | 0,22 | 73 |
| 12 | 0,57 | 0,07 | 23 |
| 13 | 0,79 | 0,29 | 96 |
| I | 0,55 | 0,05 | 17 |
| II | 0,75 | 0,25 | 83 |

Tabelle 6 zeigt die Werte b, die sich durch Messung der Wärmeleitfähigkeit ergaben.

Tabelle 6: Werte b für die Wärmeleitfähigkeit

| Präparat | +WLF (sec.) | N | Punktwert |
|---|---|---|---|
| 1 | 5,30 | 1,95 | 37 |
| 2 | 3,35 | 0 | 0 |
| 3 | 6,50 | 3,15 | 59 |
| 4 | 4,37 | 1,02 | 19 |
| 5 | 5,80 | 2,45 | 46 |
| 6 | 6,45 | 3,10 | 58 |
| 7 | 5,12 | 1,77 | 33 |
| 8 | 6,03 | 2,68 | 50 |
| 9 | 5,75 | 2,40 | 45 |
| 10 | 8,32 | 4,97 | 93 |
| 11 | 7,88 | 4,53 | 85 |
| 12 | 8,14 | 4,79 | 90 |
| 13 | 8,67 | 5,32 | 100 |
| I | 6,59 | 3,24 | 61 |
| II | 4,62 | 1,27 | 24 |

Vergleicht man Tabelle 5 mit Tabelle 2 und Tabelle 6 mit Tabelle 3, so zeigt sich, daß sowohl für die Wärmeleitfähigkeit, als auch für die Temperatur bei allen Präparaten die Werte b größer sind als die Werte a. Dies bestätigt unsere Überlegung (siehe Abbildung 1) und bedeutet, daß Vasokonstriktion und Entzündungshemmung im positiven Epicutantest zusammen mehr aus-

machen als die Vasokonstriktion allein an der unveränderten Haut.

Faßt man Tabelle 5 und Tabelle 6 durch Addition der errechneten Punktwerte zusammen, so ergibt sich Tabelle 7.

Tabelle 7: Zusammenfassung von Tabelle 5 und Tabelle 6

| Präparat | xT | xWLF | xT + xWLF | R |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 96 | 37 | 133 | 5 |
| 2 | 63 | 0 | 63 | 12 |
| 3 | 57 | 59 | 116 | 6 |
| 4 | 50 | 19 | 69 | 11 |
| 5 | 47 | 46 | 93 | 9 |
| 6 | 100 | 58 | 158 | 2 |
| 7 | 27 | 33 | 60 | 13 |
| 8 | 10 | 50 | 60 | 13 |
| 9 | 0 | 45 | 45 | 15 |
| 10 | 57 | 93 | 150 | 4 |
| 11 | 73 | 85 | 158 | 2 |
| 12 | 23 | 90 | 113 | 7 |
| 13 | 96 | 100 | 196 | 1 |
| I | 17 | 61 | 78 | 10 |
| II | 83 | 24 | 107 | 8 |

| | |
|---|---|
| xT | Punktwert für die Temperaturerniedrigung |
| xWLF | Punktwert für die Abnahme der Wärmeleitfähigkeit |
| xT + xWLF | Summe aus beiden Punktwerten |
| R | Platzziffer für die Reihenfolge der Wirksamkeit |

Tabelle 7 zeigt nun, daß die Reihenfolge in der Wirksamkeit der Präparate beim positiven Epicutantest eine andere wird. Dies bedeutet, daß der zu der vasokonstriktorischen Wirkung hinzukommende entzündungshemmende Effekt nicht proportional ist zur vasokonstriktorischen Wirkung.

Wir bestimmten nun den entzündungshemmenden Effekt c allein durch Subtraktion der Werte a von den Werten b (siehe Abbildung 1). Dabei kamen wir zu Tabelle 8. Sie zeigt die Werte für die Entzündungshemmung, die sich aus der Temperaturmessung ergaben.

Tabelle 8: Werte c für die Temperatur

| Präparat | b-a(°C) | N | Punktwert |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,31 | 0,23 | 58 |
| 2 | 0,24 | 0,16 | 40 |
| 3 | 0,31 | 0,23 | 58 |
| 4 | 0,32 | 0,24 | 58 |
| 5 | 0,36 | 0,28 | 70 |
| 6 | 0,48 | 0,40 | 100 |
| 7 | 0,08 | 0 | 0 |
| 8 | 0,28 | 0,20 | 50 |
| 9 | 0,32 | 0,24 | 58 |
| 10 | 0,32 | 0,24 | 58 |
| 11 | 0,48 | 0,40 | 100 |
| 12 | 0,43 | 0,35 | 88 |
| 13 | 0,39 | 0,31 | 78 |
| I | 0,13 | 0,05 | 13 |
| II | 0,38 | 0,30 | 75 |

Tabelle 9 zeigt die Werte für die Entzündungshemmung, die sich aus der Messung der Wärmeleitfähigkeit ergaben.

Tabelle 9: Werte c für die Wärmeleitfähigkeit

| Präparat | b-a(sec.) | N | Punktwert |
|---|---|---|---|
| 1 | 3,82 | 3,43 | 51 |
| 2 | 0,39 | 0 | 0 |
| 3 | 3,12 | 2,73 | 41 |
| 4 | 3,02 | 2,63 | 39 |
| 5 | 5,30 | 4,91 | 73 |
| 6 | 5,14 | 4,75 | 71 |
| 7 | 4,35 | 3,96 | 59 |
| 8 | 3,75 | 3,36 | 50 |
| 9 | 5,75 | 5,36 | 80 |
| 10 | 7,09 | 6,70 | 100 |
| 11 | 6,19 | 5,80 | 87 |
| 12 | 6,26 | 5,87 | 88 |
| 13 | 6,65 | 6,26 | 93 |
| I | 3,17 | 2,78 | 41 |
| II | 3,39 | 3,00 | 45 |

Fassen wir wieder die Punktwerte der Tabellen 8 und 9 zusammen zur Tabelle 10.

Tabelle 10: Zusammenfassung von Tabelle 8 und Tabelle 9

| Präparat | xT | xWLF | xT + xWLF | R |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 58 | 51 | 109 | 9 |
| 2 | 40 | 0 | 40 | 15 |
| 3 | 58 | 41 | 99 | 11 |
| 4 | 58 | 39 | 97 | 12 |
| 5 | 70 | 73 | 143 | 6 |
| 6 | 100 | 71 | 171 | 3 |
| 7 | 0 | 59 | 59 | 13 |
| 8 | 50 | 50 | 100 | 10 |
| 9 | 58 | 80 | 138 | 7 |
| 10 | 58 | 100 | 158 | 5 |
| 11 | 100 | 87 | 187 | 1 |
| 12 | 88 | 88 | 176 | 2 |
| 13 | 78 | 93 | 171 | 3 |
| I | 13 | 41 | 54 | 14 |
| II | 75 | 45 | 120 | 8 |

| | |
|---|---|
| xT | Punktwert für die Temperaturerniedrigung |
| xWLF | Punktwert für die Abnahme der Wärmeleitfähigkeit |
| xT + xWLF | Summe aus beiden Punktwerten |
| R | Platzziffer für die Reihenfolge der Wirksamkeit |

Tabelle 10 zeigt die Reihenfolge in der entzündungshemmenden Wirkung der untersuchten Präparate.

## V. Diskussion

Tronnier, (27) nennt 3 Möglichkeiten, die Wirksamkeit von entzündungshemmenden Steroidrezepturen für die externe Therapie zu modifizieren. Zwei dieser Möglichkeiten beruhen auf der Änderung des verwendeten Steroides, und zwar auf der Änderung entweder am Steran-Ringsystem oder an der Seitenkette; die dritte bezieht sich auf die verwendete Grundlage. In der vorliegenden Arbeit haben wir nun 12 Präparate auf gleicher Grundlage untersucht, um eine Änderung in der Wirksamkeit auf Grund Änderungen am Steran-Ringsystem oder an der Seitenkette genauer zu erfassen. Es ist nun Aufgabe der Industrie zu den wirksamsten Präparaten die Grundlage zu finden, die optimale Wirksamkeit garantiert und die dem entsprechenden Krankheitsbild angepaßt ist. Wir glauben, daß dies der derzeit beste Weg ist, systematisch zu besseren Corticosteroiden für die externe Therapie zu kommen.

Vergleicht man die Ergebnisse unserer Arbeit mit denen von Heinecke, (11) - eine Untersuchung, die der unsrigen vorausging - so fällt auf, daß alle Steroide besser abschneiden. In der Auswertung erreichen alle Präparate positive Werte c (= b-a siehe Abbildung 1). Dies ist wohl auf die gute Wirkung des Lösungsmittels zurückzuführen. Die Tatsache, daß die bekannten

Corticosteroide sich zum Teil anders verhalten als in früheren Untersuchungen, muß auch mit der Wirkung des Lösungsmittels begründet werden. Wir sehen daran, daß man keine Aussage machen kann, daß ein bestimmtes Steroid gut ist. Man kann nur sagen, wie groß die Wirkung eines Steroides, gelöst in einem bestimmten Lösungsmittel oder incorporiert in eine bestimmte Salbe, bei diesem oder jenem Hautzustand ist.

Ein genaueres Bild von der Wirksamkeit der Corticosteroide wird man wohl erst erhalten, wenn die biochemischen Angriffspunkte dieser Präparate bekannt sind und die entzündungshemmende Wirkung direkt, nicht mehr als Funktion der vasokonstriktorischen Wirkung gemessen werden kann. Interessant ist dazu die Hypothese von Whitehouse (30, 31).

Whitehouse stellte fest, daß die Corticosteroid-Verbindungen eine hemmende Wirkung auf den Einbau anorganischen Sulphates in das Mucopolysaccharid ausüben, indem sie dabei die biochemische Aktivität der mesenchymalen Zellen hemmen. Experimente mit radioaktiven Spurenelementen zeigen, daß die Mucopolysaccharide fortwährend abgebaut und neu gebildet werden. Überdies wirken die Corticosteroide störend ein auf die Produktion der sehr wichtigen, hochwirksamen Phosphatverbindungen wie Adenosintriphosphat, welche wichtige Energie für die Synthese vieler chemischer Verbindungen freisetzt.

Nach den neuesten Untersuchungen von Thomas and Weissmann (16) von der New Yorker University School of Medicine in Zusammenarbeit mit der Fell Group of Cambridge University scheinen Cortison und Hydrocortison einen stabilisierenden Einfluß auf die Lysosomenmembran zu haben. Dies mag wenigstens teilweise den antientzündlichen Effekt dieser Hormone erklären.

## VI. Zusammenfassung

Untersucht werden 12 Corticosteroide gelöst in demselben Lösungsmittel, das Lösungsmittel selbst und eine handelsübliche Steroidsalbe in 2 verschiedenen Konzentrationen auf ihre entzündungshemmende Wirkung. Entzündungsmodell ist der positive Epicutantest. Zunächst wurde die vasokonstriktorische Wirkung auf gesunder Haut beim sensibilisierten Patienten gemessen, später wurden die gleichen Messungen nach zusätzlichem Anlegen eines Epicutantestes durchgeführt. Vergleicht man diese Werte, so zeigt sich, daß für jedes Präparat zu der vasokonstriktorischen Wirkung auf gesunder Haut bei Anlegen eines Epicutantestes eine zusätzliche Entzündungshemmung unterschiedlicher Größe gemessen wird. Die Wirksamkeit der bekannten Präparate ist durchweg besser als in einer vorangegangenen Untersuchung (11), in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit ergeben sich Unterschiede zu jener Arbeit. Beide Erscheinungen sind auf die veränderte Grundlage der Steroidzubereitung zurückzuführen und zeigt deren große Bedeutung bei Steroidrezepturen.

## VII. Literaturverzeichnis

1. Blandin, P.D. Delmeson $^{R1}$, ein neues synthetisches Corticosteroid zur Lokaltherapie von Dermatosen.
Derm.Wschr.145, 585-589 (1962)

2. Carr, Richard D. and Wieland, Ralph G.: Corticosteroid reservoir in the stratum corneum.
Arch.Derm.(Chikago) 94, 81-84 (1966)

3. Edelstein, A.J. Comparative effects of current topical corticosteroids.
Arch.Derm.(Chikago) 89, 393-394 (1964)

4. Feldmann, Robert J. and Maibach, Howard J.: Percutaneous penetration of $^{14}C$ Hydrocortisone in man. II.Effect of certain bases and pretrealments.
Arch.Derm.(Chikago) 94, 649-651 (1966)

5. Fiegel, G. Experimentelle Ergebnisse zur Wirkung von Hydrocortison- und Perdnison-Salben.
Med.Klin. 1958, 795-798

6. Göbel, B., Gierke, W.v.: Über die Prüfung der antiphlogistischen Wirkung verschiedener Corticosteroidsalben im Pyrexaltest.
Z.Haut- u. Geschl.-Kr.29, 91-93 (1960)

7. Goldmann, Leon; Flett, Richard; Mihina, J.S.; Mier, J. and Daskalakis, Emanuel G.:
Studies in local action of corticosteroids et cellular level in the skin of man. VIII.Partition paper chromatography of skin extracts.
J.Invest.Dermat.29, 1-6 (1957)

8. Goldmann, L. and Cohen, C.: Modification of the cellophane tape method for testing topical corticosteroids. J.Invest.Derm.41, 101 (1963)

9. Haensch, R. Dermatotherapeutische Gesichtspunkte bei der äußeren Cortison-Anwendung. Fette Seifen Anstrichmittel 61, 989-993 (1959)

10. Hxthausen, H. Some experiments with electrophoretic patch tests. J.Invest.Dermat.24, 211-216 (1955)

11. Heinecke, F. Prüfung verschiedener Corticosteroide im Hinblick auf ihre Vasokonstriktion und Entzündungshemmung an der menschlichen Haut. Dissert., Hautklinik Tübingen 1968

12. Heite, H.G. und Linder, A.: Über die Planung und Auswertung einer Rechts-links-Behandlung bei dermatotherapeutischen Untersuchungen. Dermatologica (Basel) 125, 65-80 (1962)

13. Heite, H.-J., Kalkhoff, K.W. und Kohler, H.: Über die entzündungshemmende Wirkung verschiedener Steroid-Salben an der menschlichen Haut, gemessen am Pyrexal-Erythem. Arzneimittel-Forsch.14, 222-226 (1964)

14. Huber, H.P. Bedeutung der Grundlage bei Ekzemtherapie mit Corticosteroiden speziell der Schaumform und Mandelölsalbe.
Aus der Praxis des Dermatologen.
Praxis (Bern) 54, 1331-1335 (1965)

15. Kohler, H. Methodische Untersuchungen zur getrennten Erfassung von Vasokonstriktion und Entzündungshemmung bei extremer Corticoidzubereitung unter Berücksichtigung der Grundlage.
Diss. Hautklinik Tübingen 1968

16. Maddin, Stuart W. and Brown, Terence H.: The Basic Mechanisms of Action of Several Dermatological Drugs.
Aust.J.Derm. (1967) 9, 150

17. Magnusson, Bertil and Hersle, Kjell: Patch test methods II. Regional variations of patch test reponses.
Acta derm.-venerol. (Stockh.) 45, 257-261 (1965)

18. Malkinson, Frederick D.; Ferguson, Edward H.; Wang, Ming C.: Perctutaneous absorption of cortisone-4-$C^{14}$ through normal human skin.
J.Invest.Dermat.28, 211-216 (1957)

19. McKenzie, A.W. Percutaneous absorption of steroids.
Arch.Derm.(Chikago) 86, 611-614 (1962)

20. McKenzie, A.W. and Stoughton, R.B.: Method for comparing percutaneous absorption of steroids.
Arch.Derm.(Chikago) 86, 608-610 (1962)

21. McKenzie, A.W., Atkinson, R.M.: Topical activities of betamethasone esters in man. Arch.Derm.(Chikago) 89, 741-746 (1964)

22. Ruhmann, Ann G. and Berliner, David L.: Influence of steroids on titreblasts. II. The Fibroblast as am assay system for topical anti-inflammatory potency of corticosteroids. J.Invest.Derm.49, 123-130 (1967)

23. Sarkany, J., Hadgraft, J.W., Caron, G.A. and Barrett, C.W.: The role vehicles in the percutaneous absorption of corticosteroids. An experimental anclinical study. Brit.J.Derm.77, 569-575 (1965)

24. Schieferstein, G. Beitrag zur lokalen Anwendung der Corticosteroide. Z.Haut- u. Geschl.-Kr.41, 354-363 (1966)

25. Stüttgen, G., Miebach, H. und Rausche, Ch.: Zur Wirkung einer lokalen großflächigen Anwendung von Cortisonderivaten und Heparin auf die menschlichen Bluteosinophilen. Derm.Wschr.142, 1313-1319 (1960)

26. Szekeres, L. Die Anwendung des Rebuch-Tests zur Prüfung der entzündungshemmenden Wirkung der Steroid-Externa. Börjyðgy vener. 43, 245-249 (1967)

27. Tronnier, H. Über die experimentelle Prüfung von entzündungshemmenden Steroiden an der menschlichen Haut. Berufsdermatosen 8, Heft 1 (1960)

28. Tronnier, H. Zur externen Anwendung und Prüfung von Corticosteroiden und zur Prüfung ihrer Wirksamkeit. Der Landarzt 1968 H.5, S.227-230

29. Tronnier, H. Über Meßergebnisse und Meßmöglichkeiten an der Haut. Fette, Seifen 70. 30-35 (1968)

30. Whitehouse, M.W. Some biochemical and pharmacological properties of anti-inflammatory drugs. Prog.Dr.Res.Birkhauser Basel und Stuttgart, 8:321

31. Whitehouse, M.W. and Lash, J.W.: Effect of cortisone and related compounds on the biogenesis of cortilage. Nature 189:37

Herrn Professor Dr. med. W. Schneider möchte ich am Schluß dieser Arbeit meinen Dank dafür aussprechen, daß ich im Laboratorium seiner Klinik die für diese Arbeit notwendigen Messungen durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. Tronnier für die Überlassung des Themas und das stets fördernde Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.

## Lebenslauf

Am 19. Juni 1943 wurde ich - Manfred Boes - als Sohn des Zahnarztes Richard Boes und seiner Frau der Zahnärztin Maria Boes in Mainz geboren. Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschulen in Biberach/Riß, Hechingen und Rangendingen. Von 1953 bis zum Abitur im Jahre 1962 war ich Schüler am Staatl. Gymnasium Hechingen. Danach begann ich im Sommersemester 1962 an der Universität Tübingen das Studium der Zahnheilkunde. Im Frühjahr 1965 bestand ich dort die zahnärztliche Vorprüfung. Das klinische Studium absolvierte ich ebenfalls in Tübingen und beendete es 1967 mit dem Staatsexamen. Am 11. Januar 1968 erhielt ich die Bestallung als Zahnarzt.

Im Januar 1968 begann ich mit meiner Doktorarbeit an der Hautklinik Tübingen. Seit November 1968 diene ich bei der Bundeswehr als Stabsarzt d.R.

Druckbüro Frau Elly HUTH, 74 Tübingen